

論文内容要旨

マキサカルシトール (1) は中外製薬において開発された続発性副甲状腺機能亢進症および難治性皮膚疾患・乾癬に対する世界でも数少ない治療薬である。本化合物は活性型ビタミン D₃ カルシトリオール (2) の 22- オキサ誘導体であるが、この酸素置換によってカルシトリオール (2) の持つ本来のカルシウム作用が著しく低減されると共に分化誘導能活性が増強され、続発性副甲状腺機能亢進症および難治性皮膚疾患・乾癬に対する高い治癒効果を発揮する (Figure 1)。本論文は中外における村山らによるマキサカルシトール (1) の初期薬理評価を目的とした最初の合成法 (medicinal chemistry route) をもとに、商用生産を行っている現行の工業的合成法 (process chemistry route) の確立に到る研究の過程を詳述したものである。

マキサカルシトール (1) の最初の合成 (medicinal chemistry route) は微生物酸化によって容易に得られる 1 α -ヒドロキシデヒドロエピandroステロン (3) を出発物質として 9 工程を経て達成されている。

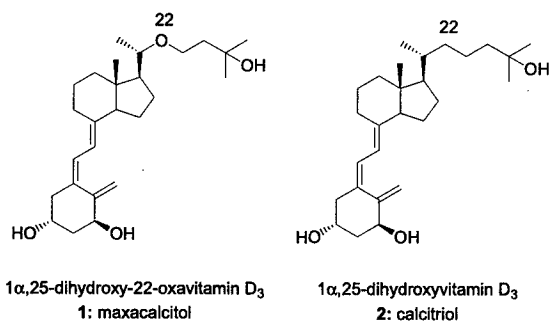
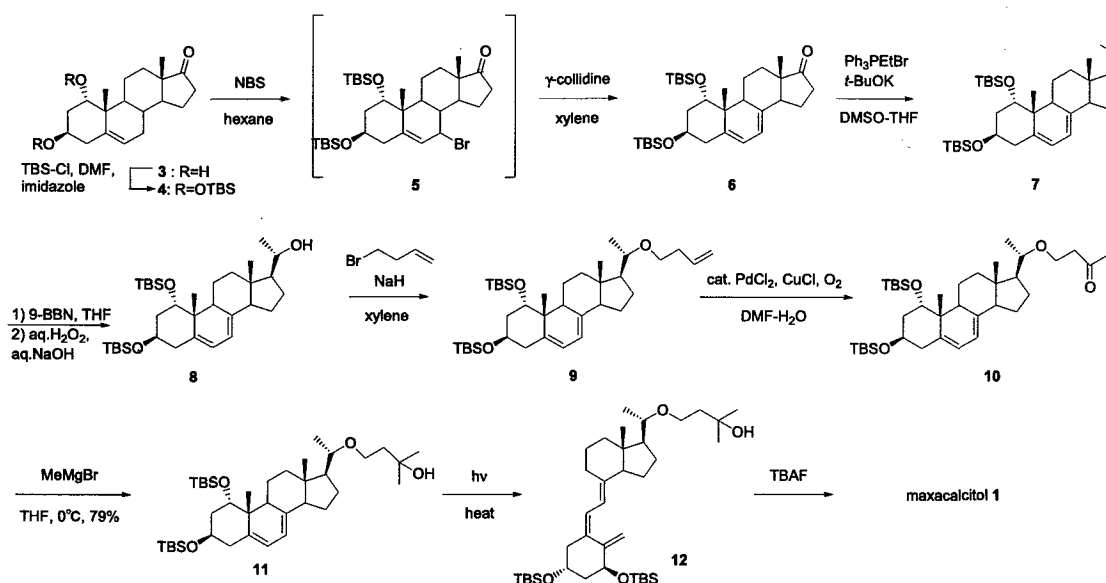


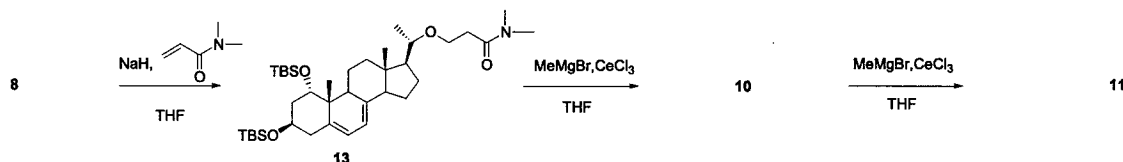
Figure 1



Scheme 1

本合成法は化学的に困難な 1 α 位への水酸基の導入を回避していることを特徴としているが、Williamson 法による 2 級アルコール中間体 8 のエーテル化が予想外に困難で内部オレフィン転位体を副生し、さらに B 環共役ジエン部の不安定さに起因する分解物を常に副生することから、各段階がクロマトグラフィーによる精製を要し合成効率性を著しく低下させていた (Scheme 1)。中外の三上らは、村山らの合成法における 2 級アルコール 8 の Williamson エーテル化反応の困難性を Michael 反応による

エーテル化で克服した。しかしながら2段階を要するそれに続く増炭過程でエノレート化を避けるために化学量論量以上のセリウム試薬を必要とし、そこで副生するセリウムの廃棄処理という新たな問題をもたらした。また、合成効率性を著しく低下させるクロマトグラフィーによる精製操作も必須であった (Scheme 2)。



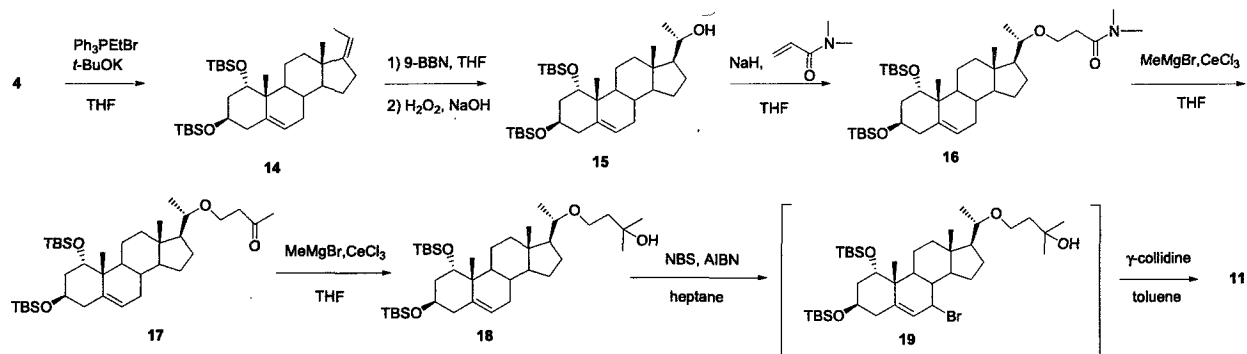
Scheme 2

マキサカルシトール (1) の発見に到るこの様な medicinal chemistry route の開発を背景に、その間に遭遇した課題の解決をはかりマキサカルシトール (1) の商用生産のための工業的合成法、すなわち、process chemistry route の確立を目的として本研究を開始した。研究にあたっては以下の条件、i) 優れた構造的特性を持つ 1α -ヒドロキシデヒドロエピandroステロン (3) を出発物質とする、ii) 低収率ではあるが確実性の高い光-熱異性化反応を用いる、iii) 不安定要因となる B 環共役ジエンの導入を合成後期に組入れる、iv) エノレート化する中間体を回避し、Williamson 法による 2 級アルコール中間体のエーテル化を最適化する、v) 工業的合成の効率性を低下させるクロマトグラフィーによる精製操作を回避する、の設定をもとに検討を行い、所期の目的を達成した。

まず、B 環ジエン部の構築を合成の後期段階に行うため、 1α -ヒドロキシデヒドロエピandroステロン (3) から先のジエンアルコール 8 に対応するモノエンアルコール 15 を合成した。この間、クロマトグラフィーによる精製操作を要することなく 15 Kg スケールで変換を可能にした。モノエンアルコール 15 と対応するジエンアルコール 8 との Michael 反応条件下のエーテル化を行い B 環ジエン基質とモノエン基質の安定性を比較した。モノエンアルコール 15 は ジエンアルコール 8 とは異なり多くの副生物をもたらすことなくアミドエーテル 16 を生成した。続く 2 工程のいずれの段階も化学量論量以上のセリウム試薬を要したが、キログラムスケールで、かつクロマトグラフィー精製操作なしに各ステップ 80% 以上の収率で変換を可能にした。

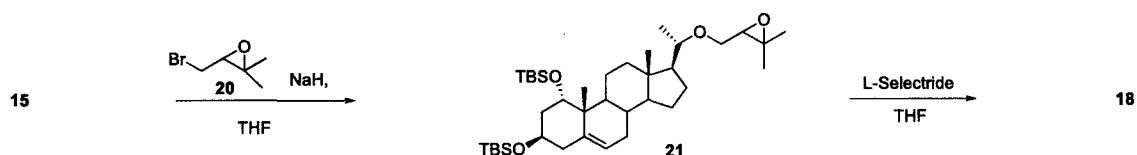
側鎖部導入後のモノエン 18 から鍵ジエン中間体 11 の構築は若干の改善は要したが、先の臭化アリル中間体 5 を経由する手法を適用することにより容易に達成され鍵中間体 11 を得た。この間、クロマトグラフィー精製過程を要せず、不安定な B 環ジエン部の構築を合成後期に行い分解を回避するという所期の計画を実現した。しかしながら、セリウム廃棄物の処理回避という課題が依然として残された (Scheme 3)。

一方、モノエン基質 15 に対する Williamson エーテル化反応による直接的な側鎖部の導入はジエン基質 8 の場合と同様に良好な結果は得られなかった。しかしながら種々検討の結果、臭化プレニルおよびそのエポキシド 20 との反応が容易に進行し、高収率で対応するエーテル誘導体を生成することを見出し



Scheme 3

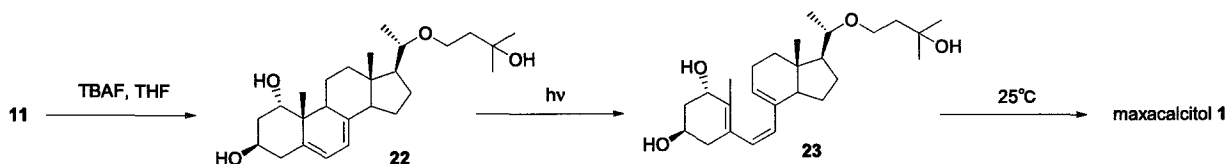
た。これらの中でエポキシエーテル **21** は水素化トリ (*s*-ブチル) ホウ素リチウム (L-Selectride) との反応によって高位置選択的に還元 (99.7%) され中間体 **18** を与えることを見出した (Scheme 4)。



Scheme 4

最終的にエーテル化とエポキシド部の還元的開裂の2工程を同一反応容器中 (one-pot) で 15 Kg 以上のスケール、かつクロマトグラフィーによる精製なしに高収率 (99%) で行い得るプロセスに仕上げることが出来た。すなわち、この時点でセリウム試薬の使用と生成する廃棄物の処理という課題が解決され、鍵中間体 **11** に到る実用的な合成法が確立された。

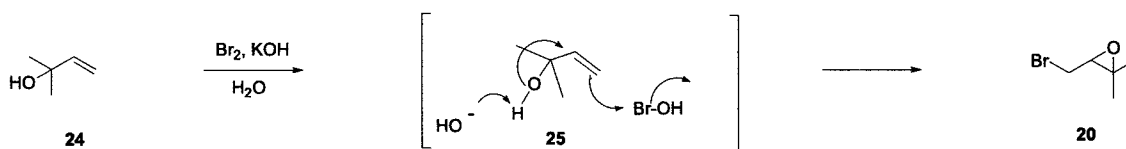
鍵中間体 **11** からマキサカルシトール (**1**) への光-熱異性化工程は高収率とは言い難いものの、実質的に2工程と短く、また確実であるので、当面の生産的要求には十分に対応している。この間、1 kw の高圧水銀灯の使用下に 100 g スケールでの反応の実現を目指して生産性の向上をはかったが、スケールアップに伴う装置の不備などもあり収率的には従来水準に留まっている (Scheme 5)。これに関しては今後更に検討の予定である。



Scheme 5

一方、このエーテル化反応に用いる臭化エポキシド **20** は高価な臭化プレニルから合成され、この間、*m*-クロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) をハロゲン化溶媒中で使用せねばならなかった。そこで安全で環境にやさしい大量合成法の開発をはかり、既存の報告例をもとに検討した結果、安価で入手容易な 2-メチル

-3-ブテン-2-オール (24) を用いるキログラムスケールで実施可能な1段階大量合成プロセスを確立した。すなわち、2-メチル-3-ブテン-2-オール (24) を水酸化カリウム水溶液中で臭素と反応させ、ハイプロマイトの生成とそれに対するアリルアルコキシド (25) のエポキシド結合の形成を伴う求核反応を一挙に行い、高収率で臭化エポキシド 20 を得た (Scheme 6)。



Scheme 6

以上、続発性副甲状腺機能亢進症および乾癬治療薬として用いられている低カルシウム発現性ビタミン D₃ 型マキサカルシトール (1) の鍵ジエン中間体 11 に到る初期薬理評価のための合成 (medicinal chemistry route) において遭遇した困難性、すなわち、①ジエン中間体に伴う不安定性、②エーテル化の困難性、③副生物の生成、④クロマトグラフィーの使用、の全てを回避し、大量合成を可能にする工業的合成法 (process chemistry route) を確立した。この間、原料の 1 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン (3) から鍵中間体 11 まで 5 ステップで総収率 26% である。それに加えて側鎖部成分原料の大量合成プロセスも確立した。

審査結果の要旨

言うまでもなく医薬品は望む効力を発揮し、安全かつ安価に供給されるものでなければならない。医薬品の実用化には毒性試験等、当該医薬候補物質の安全性の検証にかかる原薬の確実な供給が要求されるが、その供給手段の確立、すなわちプロセス研究は医薬品の安全性、品質のみならず製造工程の環境調和性やコスト効率性、合法性を決定する本質的な役割を担うこととなる。

マキサカルシトール (22-オキサカルシトリオール) は、中外製薬株式会社において、ビタミンD誘導体に与る多様な生理活性の分離・増強を目指して行われた合成研究の途上で見いだされた新規化合物であり、活性型ビタミンD₃カルシトリオールが有するカルシウム調節作用が著しく低減されると共に分化誘導能活性が増強されるという特性を示すことから、今日、続発性副甲状腺機能亢進症および難治性皮膚疾患・乾癬に対する世界でも数少ない治療薬として上市されているものである。

清水氏は、中外においてマキサカルシトールの初期薬理評価を目的として開発された medicinal chemistry route をもとに、(i) 合成ルートならびに操作の効率化、(ii) 不純物除去、廃液処理等にかかる操作の効率化、(iii) 結晶化ならびに結晶形・粒度等の物質制御、(iv) 乾燥法・水和化法の確立、といった課題に取り組み、本化合物の商用生産を可能とする工業合成法を確立すべく本合成研究に着手した。Medicinal chemistry route において不安定性が懸念された B 環部ジエンの導入を合成の後期段階に移行することで副産物を低減させるという構想のもと、大量入手容易な 1 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロンを出発物質として検討を行い、D 環側鎖エーテル導入の拠点をも有するアルコールを合成する条件を確立した。次いで、このものが Williamson エーテル化に際して示す低効率性という問題に対し、高活性反応剤の発見と高選択反応の実現によって解決を与えた。すなわち、基質アルコールが水素化ナトリウム存在下、臭化エポキシプレニルにより高収率でアルキル化されることを見出すとともにエポキシ部を高位置選択的に還元する条件を確立し、2工程を同一容器中で 15 kg 以上のスケールで、かつクロマトグラフィーによる精製なしに 99% 以上の高収率で D 環側鎖を有する中間体を合成する条件を確立した。これより、ラジカル的臭素化を経る B 環ジエン部構築と A 環上の水酸基の脱保護を行うことで、マキサカルシトール最終合成中間体の実用的合成法が確立された。上記の反応工程は、低カルシウム発現性ビタミンD₃型マキサカルシトールの鍵ジエン中間体に到る medicinal chemistry route において遭遇した困難性、すなわち、(i) ジエン中間体に伴う不安定性、(ii) 側鎖エーテル部構築の困難性、(iii) 副生物の生成、(iv) クロマトグラフィーの使用、の全てに解決を与えた。

本研究を通じて確立された優れた手法は、続発性副甲状腺機能亢進症および乾癬治療薬としてのマキサカルシトールの安全かつ安定した供給手法として実用生産に供されている。また、本論文に詳述されているビタミンD₃誘導体の精密合成化学に関する数々の新知見は、今後のビタミンD誘導体に基づく創薬研究に資すること極めて大きいと期待される。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として合格と認める。